

بررسی اثر آنتوم در درمان اختلالات لیپیدهای سرم

دکتر سید مهرداد صولتی^۱، دکتر آرشد اعتمادی^۲، دکتر فداکره کبیری^۳، دکتر پیام صالحی^۴، دکتر فرار والائی^۵، ناصر ولایی^۶، دکتر مسین الیاسی^۷

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع اختلالات لیپیدی و روند رو به افزایش و عوارض شناخته شده آن و مفید بودن آنتوم در درمان مدل حیوانی آن و به منظور تعیین تأثیر آنتوم بر لیپیدهای سرم، این تحقیق روی مراجعین به کلینیک‌های داخلی شهرکرد در سال ۱۳۷۸ انجام شد.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی و روی ۱۰۱ فرد مبتلا به هیپرلیپیدمی انجام شده شاخص‌های کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C تعیین گردید. بیماران بطور تصادفی به دو گروه آنتوم و دارونما تقسیم شدند. در گروه اول، آنتوم کارخانه باریج اسانس به مدت ۲۱ روز تجویز گردید و در گروه شاهد، دارونما به همان میزان تجویز شد. شاخص‌های لیپیدی در نخاتمه در هر دو گروه مجدداً اندازه‌گیری شده و مورد مقایسه آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۱۰۱ نمونه، ۵۲ نفر در گروه آنتوم و ۴۹ نفر در گروه دارونما قرار گرفتند. گروهها به لحاظ سن، جنس و شاخص‌های لیپیدی در شروع مطالعه مشابه بودند. کلسترول در گروه شاهد از 184 ± 36 به 187 ± 32 میلی‌گرم در دسی‌لیتر (NS) و در گروه آنتوم از 193 ± 37 به 171 ± 36 میلی‌گرم در دسی‌لیتر ($p < 0/001$) رسید. همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی تری‌گلیسرید (از 266 ± 85 mg/dl به 134 ± 227 mg/dl) ($p < 0/05$) و LDL-C (از 101 ± 34 mg/dl به 79 ± 35 mg/dl) ($p < 0/001$) پس از درمان با آنتوم دیده شد. در حالیکه در گروه شاهد چنین تفاوتی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: آنتوم موجب کاهش لیپیدهای سرم می‌شود. با توجه به در دسترس بودن، عدم وجود عارضه و قیمت پایین تجویز آن بعد از انجام مطالعات وسیع‌تر توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: لیپیدهای سرم، هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی، آنتوم

مقدمه

هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسریدمی بطور سنتی و در ترکیبات مختلف در ایران استفاده می‌گردد شکل‌های دارویی شوید (*Anethum graveolens*) از خانواده Umbelliferae می‌باشد (۷). از آنجائیکه یکی از اهداف پیشگیری و درمان اختلالات آترواسکلروتیک، درمان دیس‌لیپیدمی و بدست آوردن معیارهای ذکر شده در ATP-III می‌باشد (۸)، درمان مناسب این اختلالات بسیار با اهمیت است. از طرف دیگر داروهای آنتی‌لیپیدمیک دارای عوارض جانبی مختلف و نسبتاً شایع بوده، بعضاً تهیه آنها بدلیل قیمت بالا یا

اختلالات لیپیدهای سرمی به عنوان یک عامل خطر عمده برای ابتلا به بیماریهای آترواسکلروتیک عروق شناخته شده (۳-۱) و در مطالعات مختلف نشان داده‌شد درمان این اختلالات ریسک ابتلا به بیماریهای عروقی را بطور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۴). مطالعه جهت یافتن داروهای جدید با توانایی تنظیم غلظت‌های کلسترول و تری‌گلیسرید سرم بطور وسیعی در دست انجام بوده و گزارشات مختلف از تأثیر مواد طبیعی (۵) و نیمه‌صناعی (۶) در درمان اختلالات لیپیدی وجود دارد. یکی از مواد طبیعی که در درمان

^۱ دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ داروساز، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

^۴ مربی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۵ دانشیار، بخش داخلی، مرکز آموزشی درمانی طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دو گروه یاد شده قرار می‌گرفتند. به کلیه افراد مورد مطالعه توصیه شد پس از ۲۰ روز مصرف دارو جهت کنترل مجدد لیپیدهای خون مراجعه کنند. در مرحله پس از درمان علاوه بر انجام آزمایش مجدد از بیماران در مورد بروز عوارض جانبی سؤال گردید. اطلاعات مربوط به مصرف دارو نیز تا پایان طرح و انجام آزمایشات مرحله دوم نزد پزشک داروساز باقی ماند.

آنتوم و دارونما از شرکت دارویی باریج اسانس تهیه شد. آنتوم (قطره افشرده شوید) از اسانس گیاه *Anethum graveolens* از خانواده *umbelliferae* به روش تقطیر تهیه شده و بر اساس I.S.O استاندارد گردیده است.

دارونما توسط شرکت باریج اسانس تهیه گردید و از نظر شکل، بو و طعم دقیقاً مشابه دارو بود بطوری که قابل افتراق از یکدیگر نبودند. دوز آنتوم طبق توصیه شرکت داروسازی، ۲۰-۱۰ قطره سه بار در روز (بسته به وزن بیماران) قبل از غذا داده شد و دوز دارونما نیز طبق همین روش تجویز گردید. هیچ نوع رژیم غذایی یا فعالیت ورزشی به بیماران توصیه نشد. از بیماران هر دو گروه خواسته شد در طول مدت مطالعه از مصرف هر داروی دیگری بدون اطلاع پزشک معالج خودداری کنند.

سن و جنس بیماران مورد بررسی و میزان لیپیدهای سرم شامل شاخص‌های کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C در بدو ورود در فرم ثبت اطلاعاتی گردید. شاخص‌های فوق پس از درمان نیز وارد همان فرم شد. طول مدت درمان نیز ثبت گردید. تغییرات لیپیدهای سرم در داخل هر گروه با آماره *paired t-test* و بین دو گروه با آماره *t-test* مورد قضاوت آماری قرار گرفت. مقایسه درصد بهبودی و نرمال شدن لیپیدهای سرم در داخل گروه با آماره *McNemar* و بین دو گروه از طریق *Chi-square* مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

۵۲ بیمار در گروه آنتوم و ۴۹ نفر در گروه دارونما مورد بررسی قرار گرفتند. مدت درمان در گروه آنتوم 29 ± 20 روز و در گروه شاهد 32 ± 20 روز بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین سنی افراد گروه آنتوم 52 ± 11 سال و گروه شاهد 49 ± 13 سال بود (NS). $34/6\%$ افراد گروه آنتوم و $40/8\%$ گروه شاهد مذکر بودند (NS). دو گروه قبل از درمان از نظر HDL، LDL، متوسط کلسترول تام و تری‌گلیسرید تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

در دسترس نبودن، دشوار می‌باشد. از این رو مصرف داروهای گیاهی و از آن جمله ترکیبات سیر و همچنین *Dill Oil* در ایران رایج است. *Dill Oil* یک روغن زرد کم‌رنگ یا روشن بوده که از تقطیر میوه رسیده گیاه شوید بدست می‌آید (۹) و ترکیبات دارویی آن به عنوان درمان هیپرلیپیدمی و همچنین درمان کولیک نوزادان استفاده می‌گردد (۷-۹). اعتقاد بر آن است که *Anethum graveolens* با افزایش متابولیسم کبدی لیپیدها باعث کاهش سطح سرمی آنها می‌گردد. اثرات آنتی‌هیپرلیپیدمیک *Anethum graveolens* در موش نشان داده شده است (۷) ولی کارآزمایی بالینی منتشر شده‌ای در مورد تاثیر آن در درمان اختلالات لیپیدی در انسان وجود ندارد. مطالعه حاضر جهت تعیین تاثیر آنتوم در درمان اختلالات لیپیدی و بررسی عوارض آن در کلینیک‌های داخلی شهرکرد در سال ۱۳۷۸ انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود. ۱۰۱ بیمار که بیشتر از ۲۰ سال سن داشتند و به هیپرکلسترولمی و یا هیپرتری‌گلیسریدمی مبتلا بودند، در این مطالعه وارد شدند. این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود. هیپرلیپیدمی طبق معیارهای ATP-III بصورت هیپرتری‌گلیسریدمی (تری‌گلیسرید بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و یا هیپرکلسترولمی (کلسترول بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) تعریف شد (۸). معیارهای حذف از مطالعه عبارت بودند از: سابقه اخیر مصرف داروهای پایین آورنده لیپیدهای خون، نارسائی کلیوی، کبدی و سابقه اخیر بستری طولانی در بیمارستان.

پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی، نمونه خون بیماران جمع‌آوری شده، به آزمایشگاه فرستاده شد. کلسترول و HDL-C به روش رنگ‌سنجی آنزیماتیک (CHOD-PAP)، پارس‌آزمون، تهران - ایران) و تری‌گلیسرید نیز به روش رنگ‌سنجی آنزیماتیک (GPO-PAP، پارس‌آزمون، تهران، ایران) ارزیابی شد. LDL-C در بیمارانی که تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند، طبق فرمول فریوالد محاسبه شد.

بیماران برحسب مراجعه و به صورت تصادفی به دو گروه آنتوم و دارونما تقسیم شدند. افراد به ترتیب ورود به مطالعه، توسط پزشک داروساز بدون اطلاع پزشک معالج و بیمار (دوسوکور) در

جدول ۱: تغییرات لیپیدهای سرم قبل و بعد از درمان با آنتوم و دارونما، شهرکرد، ۱۳۷۸

شاخص	گروه شاهد (n=۴۹)			گروه آنتوم (n=۵۲)		
	قبل از درمان	بعد از درمان	میزان تغییرات	قبل از درمان	بعد از درمان	میزان تغییرات
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۶±۳۳	۱۸۴±۳۶	+۲/۳±۲/۹	۱۹۳±۳۷	۱۷۱±۳۶*	+۲۲/۷±۵/۲***
تری گلیسیرید (mg/dl)	۲۵۲±۷۴	۲۴۳±۷۵	+۸/۶±۶/۲	۲۶۶±۸۵	۲۲۶±۱۳۴*	۴۰/۴±۱۹/۱**
HDL (mg/dl)	۴۸±۹	۴۸±۹	+۰/۳±۰/۸	۵۲±۱۲	۵۶±۱۵	۳/۹±۲/۴
LDL (mg/dl)	۹۱±۳۲	۸۹±۳۲	+۰/۴±۳/۴	۱۰۱±۳۴	۷۹±۳۵*	-۲۱/۸±۵/۷***
نسبت کلسترول به HDL	۳/۸±۱/۱	۳/۹±۱/۱	-۰/۰۰۱±۰/۰۸	۴/۰±۱/۳	۳/۳±۱/۱*	-۰/۷±۰/۲**
نسبت HDL به LDL	۲/۰±۰/۹	۲/۰±۰/۹	-۰/۰۰۸±۰/۰۸	۲/۲±۱/۰	۱/۶±۰/۹*	۰/۶±۰/۲*

* p < ۰/۰۰۱ نسبت به قبل از درمان
 * p < ۰/۰۰۵ نسبت به قبل از درمان
 ** p < ۰/۰۰۵ در مقایسه با گروه شاهد

و علوی در مطالعه‌ای بر روی موشها اثر آنتوم را بر روی چربیهای سرم بررسی کرده‌اند، بعد از ۲ هفته مصرف روغن آنتوم، کاهش معنی‌دار تری گلیسیریدها مشاهده شد ولی سطح سرمی کلسترول تفاوت معنی‌داری نشان نداد. در عوض عصاره بدست آمده با آب و الکحل، ۲/۱/۶٪ کاهش در سطح سرمی کلسترول ایجاد کرد (۷).

یزدان‌پناه با تجویز عصاره شوید به ۴۵ بیمار مبتلا به هیپرلیپیدمی (TG > ۲۵۰ mg/dl یا LDL-C > ۱۶۰ mg/dl)، نشان داد این عصاره سبب کاهش معنی‌داری در میزان تری گلیسیرید سرم می‌شود. در مطالعه یاد شده درمان سبب تغییر در LDL-C، کلسترول تام و HDL-C نشد (۱۰). از علل تفاوت بین مطالعه یاد شده با نتایج مطالعه حاضر در مورد کلسترول تام و LDL-C می‌توان کم بودن حجم نمونه در آن مطالعه و تفاوت در معیارهای ورود به مطالعه را برشمرد. در کارآزمایی یاد شده، معیار TG > ۲۵۰ mg/dl مدنظر بوده است ولی همانگونه که در ATP-III ذکر شده است، تری گلیسیرید زیر ۱۵۰ mg/dl طبیعی تلقی می‌شود.

عقیده عمومی بر این است که عصاره شوید اثر ضد چربی خون دارد، ولی این اثر کمتر بصورت علمی مورد مطالعه قرار گرفته‌است. این وضعیت در مورد بسیاری از داروهای گیاهی وجود دارد. در متاآنالیزهای انجام شده، ۱۲-۹ درصد کاهش کلسترول در اثر تجویز سیر مشاهده شده است (۱۲، ۱۳). اثرات آنتی‌لیپیدمیک به دنبال مصرف عصاره کرفس در موش (۱۳)، ریشه Rosa rugosa (۱۴) و روغن lemongrass (۱۵) در انسان مشاهده گردیده‌است. اثر سویا نیز بر کاهش apo B, LDL و نسبت LDL/HDL بررسی شده است (۱۶، ۱۷).

آنتوم در متون پزشکی بیشتر به عنوان ماده sedative و ضد نفخ شناخته شده است (۱۸). همچنین مطالعاتی در مورد اثر D-Limonene (از اجزای آنتوم) در درمان سرطان (۱۹، ۲۰) و سنگهای کلسترولی کیسه صفرا (۲۱) انجام شده است. گرچه

بعد از درمان با آنتوم کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی کلسترول به میزان ۱۰/۳٪، تری گلیسیرید به میزان ۱۲/۵٪ و LDL به میزان ۱۷/۸٪ دیده شد (جدول ۱). همچنین سطح سرمی HDL در این گروه افزایش یافت ولی این افزایش معنی‌دار نبود. در این گروه، درمان سبب کاهش نسبت کلسترول به HDL (از ۴ به ۳/۳، p < ۰/۰۰۵) و LDL به HDL (از ۲/۲ به ۱/۶، p < ۰/۰۰۵) گردید. در گروه شاهد درمان با دارونما سبب تغییر معنی‌دار در هیچیک از متغیرهای مورد مطالعه نگردید (جدول ۱).

در گروه آنتوم از بین افرادی که کلسترول بالا (بیشتر از ۲۰۰) داشتند، ۲۳/۱٪ بهبود یافتند (کلسترول بعد از درمان کمتر از ۲۰۰ mg/dl) که این میزان در گروه شاهد ۶/۱٪ بود (p < ۰/۰۰۵). همچنین ۱۷/۳٪ بیماران دچار هیپرتری گلیسیریدمی (تری گلیسیرید بیشتر از ۱۵۰ mg/dl) در گروه آنتوم و ۲٪ در گروه شاهد بعد از درمان بهبود یافتند (p < ۰/۰۰۱).

در زنان بالای ۵۵ سال کاهش کلسترول، تری گلیسیرید و LDL-C در اثر درمان معنی‌دار بود. در این گروه نسبت کلسترول به HDL-C و LDL-C به HDL-C نیز کاهش داشت. در زنان زیر ۵۵ سال تنها تغییرات در کلسترول تام و تری گلیسیرید معنی‌دار بودند. مردان تنها در مورد کلسترول تام و LDL-C بعد از درمان کاهش معنی‌داری بروز دادند. هیچ یک از بیماران در دو گروه وقوع عارضه‌ای را بر اثر مصرف آنتوم یا دارونما گزارش نکردند.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز آنتوم با دوز ذکر شده سبب کاهش در سطح سرمی کلسترول، تری گلیسیریدها و LDL گردیده ولی با افزایش معنی‌دار سطح HDL همراه نبود. یزدان‌پرست

مطلب را شاید بتوان به کم بودن مدت پیگیری بیماران مربوط دانست.

در مجموع با توجه به عدم وجود عوارض جانبی، ارزان بودن، در دسترس بودن و پذیرفته شدن توسط بیماران به نظر می‌رسد آنتوم به عنوان یک داروی ضد چربی بخصوص در موارد بالا بسودن تری‌گلیسیرید مؤثر باشد. تایید این نظر با انجام مطالعات گسترده‌تر بالینی و آزمایشگاهی و بررسی دقیقتر عوارض جانبی میسر خواهد بود.

موتازنیستبه عصاره شوید در سالمونلاتایفی موریوم تایید شده است (۲۲)، این ترکیب به عنوان یک ماده کارسینوژن شناخته نشده است (۲۳).

نسبت کاهش لیپیدهای سرم در مطالعه حاضر بخصوص در زنان مسن‌تر از ۵۵ سال و مردان (گروههای در معرض خطر طبق تقسیم بندی ATP-III) (۸) قابل ملاحظه بود. این موضوع می‌تواند نشان‌دهنده اثرات بهتر آنتوم در سنین بالا و در مردان باشد. از طرفی نقش عوامل مخدوش کننده (مانند پذیرش درمان) را که در این مطالعه لحاظ نشده‌اند نباید از نظر دور داشت.

با وجود بهبود قابل توجه Lipid profile بعد از درمان نسبت به قبل از آن، درصد بهبودی کامل در مطالعه حاضر نسبتاً کم بوده است. این

REFERENCES

- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL-cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation* 1977;55:767-72.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
- Insull W Jr, Isaacsohn J, Kwiterovich P, et al. Efficacy and safety cerivastatin 0.8 mg in patients with hypercholesterolaemia: the pivotal placebo – controlled clinical trial. Cerivastatin Study Group. *J Int Med Res* 2000; 28:47-68.
- Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, et al. CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: tissue – selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. *Biochim Biophys Acta* 1986;11:877:50-60.
- Illingworth DR. Clinical implications of new drugs for lowering plasma cholesterol concentrations. *Drugs* 1991; 41:151-60.
- Yazdanparast R, Alavi M. Antihyperlipidaemic and antihypercholesterolaemic effects of Anethum Graveolens leaves after the removal of furocoumarins. *Cytobios* 2001;105:185-91.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;16:285:2486-97.
- Parfitt K. editor. *The Complete Durg Reference*. 32nd ed. London. The Pharmaceutical Press. 1999.p:1572.
- ۱۰- یزدان پناه کامبیز. اثر شوید بر سطح لیپوپروتئین‌های کم چگالی، تری‌گلیسیرید و لیوپروتئین‌های پرچگالی خون در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان*، ۱۳۸۰؛ سال پنجم، شماره نوزدهم، صفحات ۴-۱.
- Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta – analysis. *Ann Intern Med* 1993;119(7):599-605.
- Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent: a meta – analysis. *J R Coll Physicians Lond* 1994; 28:39-45.
- Tsi D, Das NP, Tan BK. Effects of aqueous celery (Apium graveolens) extract on lipid parameters of rats fed a high fat diet. *Planta Med* 1995;61:18-21.
- Lee SY, Kim JD, Lee YH, et al. Influence of extract of Rosa rugosa roots on lipid levels in serum and liver of rats. *Life Sci* 1991;49(13):947-51.
- Elson CE, Underbakke GL, Hanson P, et al. Impact of lemongrass oil an essential oil, on serum cholesterol. *Lipids* 1989;24:677-9.

- 16- Vigna GB, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. Plasma lipoproteins in soy-treated postmenopausal woman: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:315-22.
- 17- Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, et al. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo – controlled study in men and postmenopausal women . *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3053-60.
- 18- Square D. Sage advice from my garden *CMAJ* 1998;159:1495-7.
- 19- Vigushin DM, Poon GK , Boddy A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of D-limonene in patients with advanced cancer . Cancer Research Campaign Phase I/II Clinical Trials Committee. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:111-7.
- 20- Poon GK, Vigushin D, Griggs LJ, et al . Identification and characterization of limonene metabolites in patients with advanced cancer by liquid chromatography /mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 1996;24:565-71.
- 21- Igimi H, Hisatsugu T, Nishimura M. The use of D-limonene preparation as a dissolving agent of gallstones . *Am J Dig Dis* 1976;21:926-39.
- 22- Fukuoka M, Yoshihira K, Natori S, et al. Characterization of mutagenic principles and carcinogenicity of dill weed and seeds . *J Pharmacobiodyn* 1980;3:236-44.
- 23- The Physical and Theoretical Chemistry Laboratory , Oxford University . A list of known and suspected carcinogens. Updated on 17, Nov 2000. Available from : URL: <http://physchem.ox.ac.uk/MSDS/>